

MENU **SEARCH** **INDEX** **JAPANESE**

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(11)Publication number : **52-056148**(43)Date of publication of application : **09.05.1977**

(51)Int.Cl.

C08L 51/00
C08F261/04(21)Application number : **50-124587**(71)Applicant : **AGENCY OF IND SCIENCE &
TECHNOL.
NIPPON TENGANYAKU
KENKYUSHO KK**(22)Date of filing : **16.10.1975**(72)Inventor : **YAMAUCHI AIZO
MATSUZAWA YASUO
KITAO KUNIO****(54) PROCESS FOR PREPARING ACTIVE SUBSTANCES HAVING IMPROVED**

(57)Abstract:

PURPOSE: To introduce electrolytic or polar groups into a polyvinyl alcohol (PVA), thus reducing the release speed of an active material by means of the affinity of the active material for the PVA.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

Express Mail No. EV723364820US

特 許 公 報

昭52-32971

⑫ Int.Cl²

識別記号

⑬日本分類

庁内整理番号

⑭公告

昭和52年(1977) 8月25日

C 08 L 51/00
C 09 K 3/00//
A 01 M 1/02
A 61 J 3/00
A 61 K 9/00
C 08 F 261/04

25(1) C 13
13(9) B 0
25(1) A 29
26(3) E 131
30 C 51
30 F 91
31 F 0

7438-48
6917-4 A
7438-48
6779-45
6617-44
6712-49
2115-46

発明の数 2

(全 4 頁)

1

2

⑮改良された持続性をもつ活性体の製造方法

発明の詳細な説明

⑯特 願 昭 5 0 - 1 2 4 5 8 7

⑰出 願 昭 5 0 (1 9 7 5) 1 0 月 1 6 日

公 開 昭 5 2 - 5 6 1 4 8

⑱昭 5 2 (1 9 7 7) 5 月 9 日

⑲発 明 者 山内愛造

厚木市緑ヶ丘 2 の 1 4 の 1 0

同 松沢康夫

町田市森野 1 の 3 の 5 5 6

同 北尾国男

四日市市三ツ谷町 1 5 の 2 7

⑳出 願 人 工業技術院長

㉑復 代理人 弁理士 阿形明

㉒出 願 人 株式会社日本点眼薬研究所

名古屋市南区西桜町 7 6

本発明は改良された持続性をもつ活性体の製造方法に関するものである。
湿布薬、昆虫誘引剤、香水などのように長時間にわたって作用物質を徐々に発散させ、その効力を持続させるのが好ましい物質が多く存在する。これまで、この目的を達成するには、くん蒸剤のように作用物質を熱により徐々に蒸発させる方法、非溶解性充てん剤と混合し成形して液体中での溶解速度を調節する方法などが提案されているが、前者は持続時間に制限がある上に、蒸発させる作用物質の濃度の制御が困難であるし、後者は成形体の表面と内部で溶出速度が異なるため、一定の濃度を維持することがむずかしいという欠点がある。

したがって、制御された量の作用物質を長時間にわたって持続的に発散させるための効果的な手段の出現が各分野において大いに要望されていた。

本発明者らは、作用物質ができるだけ長時間にわたって持続的に放出しうる形の活性体を開発するため種々研究を重ね、先に架橋化したポリビニルアルコールの含水ゲル中に作用物質を包蔵させる方法を提案した。この方法は作用物質分子を架橋化したポリビニルアルコールの網目構造中に取り込み、その放出量を制御するものであるが、本発明者らはさらに研究を続けた結果、架橋化したポリビニルアルコールに電解性基又は極性基を導入することにより、網目構造による制御に加えて、作用物質とポリビニルアルコール分子との間の親和力による制御を可能にし、さらに持続性を改善しうることを見出し、この知見に基いて本発明をなすに至った。

すなわち、本発明に従えば、水溶液状又は水で膨潤した状態のポリビニルアルコールあるいはあらかじめ調製した架橋化ポリビニルアルコールの

㉓特許請求の範囲

1 水溶液状又は水で膨潤した状態のポリビニルアルコールを、電解性基又は極性基をもつラジカル重合性単量体の存在下で活性線照射処理することにより、電解性基又は極性基をもつ単量体をグラフト重合したポリビニルアルコールの含水ゲルを形成させ、次いでこの含水ゲルに作用物質を含浸させることを特徴とする改良された持続性をもつ活性体の製造方法。

2 架橋化したポリビニルアルコールの含水ゲルを、電解性基又は極性基をもつラジカル重合性単量体の存在下で活性線照射処理することにより、電解性基又は極性基をもつ単量体をグラフト重合したポリビニルアルコールの含水ゲルを形成させ、次いでこの含水ゲルに作用物質を含浸させることを特徴とする改良された持続性をもつ活性体の製造方法。

(2)

特公 昭52-32971

3

含水ゲルを、電解性基又は極性基をもつラジカル重合性単量体の存在下で活性線照射処理して、電解性基又は極性基をもつ単量体をグラフト重合したポリビニルアルコールの含水ゲルを形成させたのち、これに作用物質を含浸させることにより、容易に持続性活性体を得ることができる。

本発明において作用物質の担体を形成するために用いられるポリビニルアルコールとしては、架橋化処理の際にその反応を阻害しないものであればどのようなものでもよく、完全ケン化、部分ケン化のいずれも用いることができる。また重合度についても特に制限はないが、架橋化処理の際の反応効率から平均重合度1000以上のものが好ましい。

また、架橋化ポリビニルアルコールにグラフトさせるための単量体としては、電解性基又は極性基のいずれかを有し、ラジカル重合可能な単量体を用いられる。電解性基の例としては塩の形のカルボキシル基、塩の形のスルホン酸基、塩の形のリン酸塩、第四アンモニウム塩の基などをあげることができる。また、極性基としてはアミノ基、カルボニル基、スルホン基、ニトロ基などをあげることができる。したがって、このような基をもつ単量体の例としては、アクリルアミド、N・N-メチレンビスアクリルアミド、メタクリルアミド、アクリル酸アルカリ塩、メタクリル酸アルカリ塩、アリルアミン塩酸塩、アリルアミンピクリン酸塩、ニトロスチルベン、無水マレイン酸などをあげることができる。これらの単量体はポリビニルアルコール100重量部当り20~200重量部、好ましくは50~150重量部の割合で使用される。

本発明において、ポリビニルアルコールの架橋化や前記単量体のグラフト重合を行うために用いられる活性線としては、高エネルギー放射線例えばコバルト60からの γ 線や電子線などが好適である。

本発明においてポリビニルアルコールに前記の単量体をグラフト重合させるには、ポリビニルアルコールの水溶液又は水性膨潤分散液あるいは架橋化したポリビニルアルコールの水性分散液に、所定量の単量体を加え、活性線を照射する。この照射線量は目的とするグラフト重合体に所望される性質に応じ若干変るが、通常は5~30MRの

4

範囲で選ばれる。

このようにして、電解性基又は極性基をもつ架橋化ポリビニルアルコールの含水ゲルが得られる。この含水ゲルに作用物質を含浸させる処理は、含水ゲルをそのまま作用物質を含む水溶液中に浸せきするか、あるいは含水ゲルをいったん乾燥したのち作用物質を含む水溶液中に浸せきすることによつて行われる。

本発明における作用物質としては、少量で大きな効果を与え、しかも長時間にわたつて変質しない水溶性物質が好ましい。このようなものの例としては、塩酸ピロカルピン（瞳孔拡張剤）、デキサメタゾン（抗炎症剤）、クロロマイセチン（抗生物質）のような医薬、ホウ酸のようなアン法剤、オイゲノールのような昆虫誘引剤、逆性セツケンのような殺菌剤などのほか、香料、調味料、魚餌をあげることができる。これらの作用物質の使用量は、それぞれ目的とする用途、必要とする持続時間、ゲルの架橋密度などにより左右されるが、通常はゲル化担体の重量当り0.1~50%の範囲で選ばれる。

本発明により得られる活性体は、作用物質を架橋化ポリビニルアルコールの網目構造中に取り込み、かつポリビニルアルコールの分子の電解性基又は極性基と作用物質中の官能基との間で弱い結合を形成しているため、その作用物質の放出速度は著しく遅くなり、長時間にわたつて活性を持続することができる。

このようにして得られる作用物質含有ゲルは、フィルム、シート、ブロック、カ粒、コンタクトレンズなど任意の形状に成形することができる。そして、この成形体は水その他の液を含むゲルで構成されているため、ある程度の変形に耐え、密着性がよく、またその中の液の蒸発が緩慢である上に、耐薬品性を示し、動物に対し無害であるという特性を示す。したがって、眼科用持続性挿入薬、湿布、殺菌ゾート、凝似餌などとして好適に利用することができる。

次に実施例によつて本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

完全けん化ポリビニルアルコール（平均重合度2000）7重量部を水に溶かして水溶液100重量部を調製し、この水溶液中にアクリルアミド

(3)

特公 昭52-32971

5

7重量部を加え、コバルト60からの r 線を6.8MR、9.5MR、16MRずつ照射した。このようにして得た含水ゲルを、減圧下に乾燥し、オレンジⅡ（酸性染料）の0.002%水溶液5ml中に浸せきし、30℃における平衡吸着に到達させた。5のち、残液の可視スペクトルよりポリマー1g当りの染料吸着量を求めた。次いでこの染料を吸着した含水ゲルを蒸留水5ml中に移して30℃で振りまぜ、24時間後におけるゲル中からの染料の放出量を可視スペクトルに基いて定量した。この結果を含水ゲルの30℃における水に対する重量膨潤比とともに第1表に示す。

第 1 表

№	r 線照射量 (MR)	重量膨潤比	染料吸着量 (mg/g)	染料放出量 (mg/g)
1	16	5.68	0.250	0.250
2	9.5	5.72	0.330	0.300
3	6.8	6.04	0.400	0.320

この表から明らかなようにアクリルアミドをグラフトさせた場合は、照射線量が多くなると、すなわち架橋化が進み網目構造が完全に形成されると極性基と作用物質との間の相互作用は十分に発揮されないが、照射線量が少なく、網目構造が不完全な状態では極性基と作用物質との間の結合が持続性に影響を与えている。

実施例 2

アクリルアミド7重量部の代りにビニルピロリドン7重量部を用い、他は実施例1と全く同様に操作してビニルピロリドンでグラフト化した架橋化ポリビニルアルコール含水ゲルを調製したのち、この染料吸着作用について実施例1と同様の試験35を行った。その結果を第2表に示す。

第 2 表

№	r 線照射量 (MR)	重量膨潤比	染料吸着量 (mg/g)	染料放出量 (mg/g)
1	16	5.48	0.994	0.002
2	9.5	6.79	1.044	0.004
3	6.8	8.22	0.881	0.004

6

この表から明らかなように、ビニルピロリドンにグラフトしたものは、染料吸着量が大きく、かつ持続性も非常に良好である。

実施例 3

実施例1における作用物質のオレンジⅡの水溶液の代りに消炎剤として知られているデキサメサゾン-21-m-スルホ安息香酸エステルナトリウム塩の0.002%水溶液を用い、実施例1と同様に処理した。このようにして得た活性体の作用物質吸着量、24時間後の作用物質放出量及び放出率を第3表に示す。

第 3 表

15	№	r 線照射量 (MR)	作用物質吸着量 (mg/g)	作用物質放出量 (mg/g)	放出率 (%)
	1	16	0.109	0.00623	5.7
	2	9.5	0.0754	0.0214	28.4
20	3	6.8	0.0806	0.0332	41.2

実施例 4

実施例2における作用物質のオレンジⅡをデキサメサゾン-21-m-スルホ安息香酸エステルナトリウム塩に変えるほかは全て実施例2と同様に処理して含水ゲル活性体を調製した。このものの性質は第4表のとおりである。

第 4 表

30	№	r 線照射量 (MR)	作用物質吸着量 (mg/g)	作用物質放出量 (mg/g)	放出率 (%)
	1	16	1.102	0.0262	2.4
	2	9.5	1.200	0.0718	5.6
	3	6.8	0.846	0.0693	8.2

実施例 5

ポリビニルアルコールの7%水溶液にコバルト60(500キュリー)からの r 線6MRを照射し、架橋化させた。次いでこのようにして得た含水ゲル100重量部にアクリル酸カリウム7重量部を加え、さらに r 線9.5MRを照射してグラフト化を行わせた。このようにして得た含水ゲル

7

を、塩化ベンザルコニウムの0.5%水溶液に浸せきし、24時間後取り出してその吸着量及び1時間後、2時間後、3時間後の放出率を求めた。その結果を第5表に示す。また比較のためにグラフト化処理を行わないものについてのデータも示す。5

第 5 表

試 料	吸着量 (mg/g)	放 出 率 (%)		
		1時間	2時間	3時間
グラフト化したもの	18.6	12.5	18.0	20.0
グラフト化しないもの	6.23	55.5	75.5	84.0